

(12) NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES
PATENTWESENS (PCT) VERÖFFENTLICHTE INTERNATIONALE ANMELDUNG

(19) Weltorganisation für geistiges Eigentum
Internationales Büro



(43) Internationales Veröffentlichungsdatum
29. Januar 2009 (29.01.2009)

PCT

(10) Internationale Veröffentlichungsnummer
WO 2009/012908 A2

(51) Internationale Patentklassifikation:

A61K 9/10 (2006.01) A61K 47/44 (2006.01)
A61K 47/14 (2006.01) A61K 31/192 (2006.01)
A61K 47/06 (2006.01) A61K 31/196 (2006.01)

(74) Gemeinsamer Vertreter: BAYER ANIMAL HEALTH
GMBH; Law and Patents, Patents and Licensing, 51368
Leverkusen (DE).

(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP2008/005747

(22) Internationales Anmeldedatum:
15. Juli 2008 (15.07.2008)

(25) Einreichungssprache: Deutsch

(26) Veröffentlichungssprache: Deutsch

(30) Angaben zur Priorität:
10 2007 034 976.0 26. Juli 2007 (26.07.2007) DE

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten mit Ausnahme
von US): BAYER ANIMAL HEALTH GMBH [DE/DE];
51368 Leverkusen (DE).

(72) Erfinder; und

(75) Erfinder/Anmelder (nur für US): PAUSCH, Birgitta
[DE/DE]; Widdauener Str. 11, 51371 Leverkusen (DE).
MERTIN, Dirk [DE/DE]; Oskar-Erbslöh-Str. 7, 40764
Langenfeld (DE). MUELLER-GOYMANN, Christel
[DE/DE]; Am Rübenberg 16, 38104 Braunschweig (DE).

(81) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare nationale Schutzrechtsart): AE, AG, AL,
AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BR, BW, BY,
BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DO,
DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN,
HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ,
LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK,
MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG,
PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM,
ST, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ,
VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Bestimmungsstaaten (soweit nicht anders angegeben, für
jede verfügbare regionale Schutzrechtsart): ARIPO (BW,
GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG,
ZM, ZW), eurasisches (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU,
TJ, TM), europäisches (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK,
EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV,
MC, MT, NL, NO, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF,
BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN,
TD, TG).

Veröffentlicht:

— ohne internationalen Recherchenbericht und erneut zu ver-
öffentlichen nach Erhalt des Berichts

(54) Title: MEDICAMENT FOR TRANSDERMAL USE ON ANIMALS

(54) Bezeichnung: ARZNEIMITTEL ZUR TRANSDERMALEN ANWENDUNG BEI TIEREN

(57) Abstract: The invention relates to pharmaceutical preparations for use on animals which are applied to the fur or skin of the animal, and the active ingredient thereof subsequently undergoes transdermal absorption.

(57) Zusammenfassung: Die Erfindung betrifft pharmazeutische Zubereitungen zur Anwendung am Tier, welche auf das Fell oder die Haut des Tieres appliziert und deren Wirkstoff anschließend transdermal resorbiert wird.



WO 2009/012908 A2

Arzneimittel zur transdermalen Anwendung bei Tieren

Die Erfindung betrifft Zusammensetzungen, die die transdermale Permeabilität der Haut erhöhen und somit zu einer erhöhten Wirkstoffpermeabilität führen und die Verwendung
5 dieser Zusammensetzungen zur Herstellung von Medikamenten zur äußerlichen Anwendung. Die transdermale Applikation von Wirkstoffen ist durch die schlechte Permeabilität der Haut, insbesondere des Stratum corneum, stark begrenzt. Aufgrund der stark eingeschränkten Permeabilität der Haut können nur kleine Moleküle (Molmasse <500 Da) mit lipophilem Charakter diese Barriere überwinden. Für alle anderen Wirkstoffe, deren
10 transdermale Applikation gewünscht wird, muß der Transport durch die Haut verbessert werden. Deshalb werden Wirkstoffe zur transdermalen Applikation selten als Reinsubstanz verwendet, sondern sind oft Bestandteil komplexer Formulierungen, bestehend aus Grund- und Hilfsstoffen. Als Grundstoffe wird zwischen hydrophilen (z.B. Wasser, Alkohole) und hydrophoben (z.B. Triglyceride, Wachse) Bestandteilen unterschieden. Als Hilfsstoffe
15 kommen Emulgatoren, Gelbildner, Konservierungsmittel und Antioxidantien in Betracht.

Eine Möglichkeit, um die Permeation durch die Haut zu fördern, ist, Zubereitungen zur transdermalen Anwendung mit Verdickern zu versehen, um eine bessere Haftung auf der Haut zu gewährleisten. Dies wird für Arzneimittel im Human- wie auch im Veterinärbereich
20 praktiziert [WO04/017998, JP2003095983, U.S. 5,093,133]. Zur Verbesserung der Penetration des Stratum corneum können lipophile Komponenten und Alkohole verwendet werden. Werden Verdicker verwendet, ist eine Verdunstung der Alkoholkomponente wünschenswert, um eine bessere Verdickung zu erreichen [WO 2005-120473]. Zudem handelt es sich hierbei meist um wässrige Systeme, die sowohl hydrophile und hydrophobe Grund-
25 stoffe enthalten können [[Brinkmann (2003)], WO99/022716] und zur Stabilisierung weitere Zusätze wie Emulgatoren (Tenside) benötigen [WO04/017998, WO01/089469, WO99/022716, WO98/051280]. Meist ist die Öl- und Alkoholkomponente nur zu geringem Anteil zugesetzt [WO02/096435, EP 428352, EP 91964, WO92/16237, U.S. 5,093,133]. Andere Systeme in Form von Pflastern arbeiten mit Abdeckungen, die das
30 Verdunsten leichtflüchtiger Bestandteile der Formulierung verhindern, und zudem durch Herbeiführen okklusiver Bedingungen auf der Haut zu einer verbesserten Penetration beitragen sollen [WO94/09777, EP 1044684].

Wirkstoffe, die in transdermalen Zubereitungen verwendet werden sollen, müssen, um das lipophile Stratum corneum zu überwinden, lipophile Eigenschaften besitzen. Aus diesem Grund sind ionische Stoffe (Wirkstoffsalze) hierfür ungeeignet und können allenfalls in komplexen wässrigen Systemen eingesetzt werden ([Bronaugh, 1984], [Finnin, 1999],
5 [Magnusson, 2004], [Naik, 2000], [Roberts, 2002]). Viele Wirkstoffe besitzen nur ungenügend lipophile Eigenschaften oder sind nur als Salze erhältlich. Dies macht deren Verwendung in transdermalen Formulierungen schwierig und erfordert eine komplexe Zusammensetzung der Formulierung.

- 10 Die der Erfindung zugrunde liegende Aufgabe bestand deshalb darin, Formulierungen für transdermale Applikationen bereitzustellen, bei welchen die vorstehend beschriebenen Nachteile der bekannten Formulierungen beseitigt oder vermindert sind. Insbesondere bestand die Aufgabe in der Bereitstellung von Formulierungen, welche verbesserte Permeation von Wirkstoffsalzen bewirken und durch welche die Komplexität der Formulierung
15 vermindert werden kann.

Diese Aufgabe wird überraschenderweise durch die Bereitstellung einer pharmazeutischen Zubereitung gelöst, welche gemäß vorliegender Erfindung in einer Mischung, bestehend aus

- 20 a. 40 % - 60% (m/m) einer lipophilen Komponente,
b. 40 % - 60% (m/m) eines Alkohols mit der Kettenlänge C1-C6 und
c. 0 % - 10% (m/m) Wasser,
ein oder mehrere Wirkstoffsalze und Hilfsstoffe enthält.

- 25 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung sind die in den Patentansprüchen definierten Verwendungen.

Gemäß einer bevorzugten Ausführungsform enthält die erfindungsgemäße Formulierung mindestens ein Wirkstoffsalz aus der Gruppe der schmerzhemmenden Substanzen (Analgetika). Zu den Analgetika gehören Opioide, wie zum Beispiel Buprenorphin, Codein,
30 Dihydrocodein, Fentanyl, Hydromorphon, Methadon, Morphin, Oxycodon, Pentazocin, Pethidin, Piritramid, Tilidin, Tramadol, sowie nicht-opioide Analgetika wie zum Beispiel Aceclofenac, Acemetacin, Acetylsalicylsäure, Bufexamac, Carprofen, Celecoxib, Deraco-

xib, Diclofenac, Etofenamat, Etoricoxib, Felbinac, Flufenaminsäure, Flunixin, Flupirtin, Flurbiprofen, Ibuprofen, Indometacin, Ketoprofen, Lonazolac, Lornoxicam, Meclofenaminsäure, Mefenaminsäure, Meloxicam, Metamizol, Mofebutazon, Naproxen, Nefopam, Nifluminsäure, Oxaprozin, Paracetamol, Parecoxib, Phenazon, Phenylbutazon, Piroxicam, Proglumetacin, Propyphenazon, Rofecoxib, Tepoxalin, Tiaprofensäure, Tolfenaminsäure, Valdecoxib, Vedaprofen.

Die genannten Wirkstoffsalze können auch in Form ihrer Hydrate eingesetzt werden, Enantiomere oder Racemate sind ebenfalls erfindungsgemäß erfasst. Bevorzugt sind hierbei die Erdalkali- und Alkalisalze der genannten Wirkstoffe, insbesondere Diclofenac-Na, Diclofenac-K, Ketoprofen-Na, Ketoprofen-K, sowie organische Aminsalze wie z.B. Diclofenac-Diethylamin.

In einer Ausführungsform der Erfindung ist die lipophile Komponente ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Neutralölen und Fettsäureestern. Neutralöle sind zum Beispiel synthetische Triglyceride wie Capryl/Caprinsäure-triglyceride, Triglyceridgemische mit Fettsäuren der Kettenlänge C8-C12 oder anderen speziell ausgewählten natürlichen Fettsäuren (z.B. Miglyol 810), oder z.B. Propylenglycoldicaprylat und Propylenglycoldicaprat oder Mischungen derselben (wie z.B. Migylol 840). Fettsäureester sind z.B. Isopropylmyristat, Isopropylpalmitat, Isopropylstearat, Ethylstearat, Laurinsäurehexylester, Dipropylenglycolpelargonat, Ester einer verzweigten Fettsäure mittlerer Kettenlänge mit gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C16-C18, Capryl/Caprinsäureester von gesättigten Fettalkoholen der Kettenlänge C12-C18, Ölsäureoleylester, Ölsäuredecylester, Ethyloleat und wachsartige Fettsäureester wie künstliches Entenbürzeldrüsenfett, andere Ester wie Di-n-butyryladipat, Milchsäureethylester, Dibutylphthalat, Adipinsäurediisopropylester. Des weiteren gehören zu der Gruppe der lipophilen Komponente Partialglyceridgemische gesättigter oder ungesättigter eventuell auch hydroxylgruppenhaltiger Fettsäuren, Mono- und Diglyceride der C8/C10-Fettsäuren, Paraffinöle, Silikonöle, pflanzliche Öle wie Sesamöl, Mandelöl, Rizinusöl, Fettalkohole wie Isotridecylalkohol, 2-Octyldodecanol, Cetylstearylalkohol, Oleylalkohol und Fettsäuren wie z.B. Ölsäure, Laurinsäure, Palmitinsäure, Stearinsäure. Die genannten lipophilen Komponenten können allein oder als Mischung eingesetzt werden.

In einer Ausführungsform der Erfindung ist die Alkoholkomponente ein Alkohol mit einer Kettenlänge C1-C6. Bevorzugt sind Alkohole ausgewählt aus der Gruppe bestehend aus Isopropanol, n-Propanol, Ethanol, Methanol, n-Butanol, Isobutanol, tert.-Butanol, n-Pentanol, n-Hexanol, Propylenglycol, Glycerin und ihre Gemische.

5

In einer bevorzugten Ausführungsform ist die lipophile Komponente ausgewählt aus der Gruppe der Fettsäureester oder der Neutralöle und führt zu pharmazeutischen Zubereitungen, die in einer Mischung, bestehend aus

- a. 40 % - 60% (m/m) eines Fettsäureesters oder eines Neutralöls,
- 10 b. 40 % - 60% (m/m) eines Alkohols mit der Kettenlänge C1-C6 und
- c. 0 % - 10% (m/m) Wasser,

ein oder mehrere Wirkstoffsalze und Hilfsstoffe enthalten.

Ein bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind pharmazeutische Zubereitungen, die in
15 einer Mischung, bestehend aus

- a. 40 % - 60% (m/m) eines Fettsäureesters oder eines Neutralöls und
- b. 40 % - 60% (m/m) eines Alkohols mit der Kettenlänge C1-C6,

ein oder mehrere Wirkstoffsalze und Hilfsstoffe enthalten.

20 In einer besonders bevorzugten Ausführungsform der Erfindung ist der Alkohol Isopropanol.

Ein besonders bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind pharmazeutische Zubereitungen, die in einer Mischung, bestehend aus

- 25 a. 40 % - 60% (m/m) Isopropylmyristat und
- b. 40 % - 60% (m/m) Isopropanol,

ein oder mehrere Wirkstoffsalze und Hilfsstoffe enthalten.

Ein weiterer besonders bevorzugter Gegenstand der Erfindung sind pharmazeutische
30 Zubereitungen, die in einer Mischung, bestehend aus

- c. 40 % - 60% (m/m) Miglyol 840 und
- d. 40 % - 60% (m/m) Isopropanol,

ein oder mehrere Wirkstoffsalze und Hilfsstoffe enthalten.

Es hat sich gezeigt, dass eine Formulierung, die etwa zu gleichen Teilen Alkohol und lipophile Komponente enthält, vorzugsweise von gut spreitender Konsistenz ist, und eine unerwartet hohe Permeation des Wirkstoffes bewirkt, insbesondere dann, wenn die Formulierung wasserfrei ist. Durch die Verwendung der Bezeichnung "wasserfrei" wird nicht ausgeschlossen, dass Wasser bis zu einem Gewichtsanteil von 5% in der Formulierung vorhanden ist. Bevorzugt sind die beschriebenen Zubereitungen, wenn sie weniger als 2% (w/w) Wasser enthalten, besonders bevorzugt ist weniger als 1% (w/w).

- 10 Bevorzugt wird eine Mischung aus lipophiler Komponente und Alkohol von jeweils 45%-55% (m/m) und 0%-10% (m/m) Wasser verwendet. Besonders bevorzugt wird eine Mischung aus lipophiler Komponente und Alkohol von jeweils 50% (m/m) verwendet.

In einer Ausführungsform der Erfindung können als weitere Hilfsstoffe Antioxidantien, Substanzen zum UV-Schutz, Konservierungsmittel und viskositätserhöhende Stoffe zugesetzt werden. Antioxidantien sind zum Beispiel Fumarsäure, Maleinsäure, α -Tocopherol, Ascorbinsäurepalmitat, Butylhydroxyanisol, Butylhydroxytoluol, Propylgallat. Konservierungsmittel sind zum Beispiel Sorbinsäure, Benzylalkohol oder Phenoxyethanol. Viskositätserhöhende Stoffe sind zum Beispiel hochdisperses Siliziumdioxid, Bentonit, Aluminiumstearat, Zinkstearat, Magnesium-Aluminium-Silikat, Oleyloleat, Cetylpalmitat, gelbes oder weißes Wachs, Ethylen/Propylen/Styren- und Butylen/Ethylen/Styrol-Copolymere, Carbopole, Cellulosederivate wie Ethylcellulose, Hydroxypropylcellulose, Methylcellulose, polymere Alkohole wie Polyvinylalkohol. Die beschriebenen Zubereitungen kommen vorzugsweise ohne Tenside als Hilfsstoffe aus und führen somit zur Reduktion der Komplexität der Zubereitung. Besonders bevorzugt kommen die beschriebenen Zubereitungen ohne Hilfsstoffe aus, die zur Einstellung eines pH-Wertes benötigt werden, d.h. die den Protonierungsgrad des Wirkstoffsalzes verändern.

Die pharmazeutische Zubereitung wird auf das Fell oder die Haut appliziert. Dabei wird eine den entsprechenden Wirkstoff enthaltende pharmazeutische Zubereitung dem Tier topisch appliziert, welche anschließend in das Fellkleid eindringt. Der Wirkstoff wird transdermal resorbiert. Bevorzugt geschieht die topische Applikation z.B. in Form des Sprühens, Aufgießens und Einreibens. Ferner benötigen die erfindungsgemäßen Zuberei-

- tungen keine okklusionsbildende Abdeckung. Durch die gut spreitenden Eigenschaften der niedrigviskosen Formulierung dringt diese schnell in das Fellkleid ein. Das Fellkleid über der Haut hindert in der Folge die leichtflüchtigen Komponenten daran, zu schnell von der Oberfläche der Haut abzdunsten, bevor sie ihre penetrationsverbessernde Wirkung auf
- 5 das Stratum corneum ausüben können. Die topische Applikation der erfindungsgemäßen Zubereitung erfolgt auf die von der Erkrankung betroffene Körperstelle, bevorzugt auf die Gelenksregion, insbesondere die Kniegelenke. Bevorzugt wird die pharmazeutische Zubereitung bei Tieren angewendet, besonders bevorzugt bei Pferden, Hunden und Katzen.
- 10 Ein weiterer Gegenstand der Erfindung ist die Verwendung einer Mischung, bestehend aus einer lipophilen Komponente und einem Alkohol der Kettenlänge C1-C6 mit zu jeweils einem Anteil von 40%-60% (m/m) und Wasser zu einem Anteil von 0%-10% (m/m), die ein oder mehrere Wirkstoffsalze und Hilfsstoffe enthält, zur Herstellung einer pharmazeutischen Zubereitung. In einer bevorzugten Form ist die lipophile Komponente ein Fettsäureester oder ein Neutralöl. In einer weiteren bevorzugten Ausführungsform ist der Alkohol Isopropylalkohol. In einer besonders bevorzugten Ausführungsform ist die lipophile Komponente Isopropylmyristat oder Migylol 840 und der Alkohol Isopropanol. In einer weiteren besonders bevorzugten Form sind die vorstehend genannten Mischungen wasserfrei. In einer weiteren besonders bevorzugten Form werden die vorstehend genannten
- 20 Mischungen nicht-okklusiv verwendet. Bevorzugt wird eine Mischung aus lipophiler Komponente und Alkohol von jeweils 45%-55% (m/m) verwendet, die 0%-10% (m/m) Wasser enthalten kann. Besonders bevorzugt wird eine Mischung aus lipophiler Komponente und Alkohol von jeweils 50% (m/m) verwendet.
- 25 Die Herstellung der erfindungsgemäßen Zubereitung kann auf dem Fachmann bekannte Weise durchgeführt werden. Lösungen oder Suspensionen können hergestellt werden, indem lipophile Komponente und Alkohol homogen gemischt werden und das Wirkstoffsalz in dieser Mischung gelöst oder suspendiert wird. Die Menge an Wirkstoffsalz variiert je nach Anwendungszweck, Substanz und Größe der Hautfläche, auf die die Zusammensetzung aufgebracht wird. Dem Fachmann ist bekannt, wie viel Wirkstoffsalz für eine Verwendung einzusetzen ist. Ob weitere Hilfsstoffe zugeführt werden müssen, ist dem Fachmann je nach Anwendung der Zubereitung bekannt.
- 30

Die Erfindung wird durch die nachfolgenden Beispiele näher erläutert:

Beispiele

Beispiel 1

- 5 Ketoprofen-Natrium wird bis zur Sättigung in einer Mischung aus Miglyol 840, Isopropylalkohol (IPA) und Wasser (45:45:10 m/m/m), einer Mischung aus Miglyol 840, Isopropylalkohol (IPA) (50:50 m/m), einer Mischung aus Isopropylalkohol (IPA) und Wasser (50:50 m/m) und Wasser dispergiert. Es resultieren Suspensionen mit der thermodynamischen Wirkstoffaktivität 1.
- 10 Je 1000µl werden auf dermatomisierte (700 +/- 50µm) Pferdehaut aufgetragen, die in geeignete Messzellen mit Donor- und Akzeptorkompartiment eingespannt ist.

- Nach 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 und 24 Stunden werden Proben aus dem Akzeptormedium
- 15 (Phosphatpuffer) gezogen und der Wirkstoffgehalt per HPLC untersucht.

Abbildung 1 zeigt die Permeation aus den erfindungsgemäßen Zubereitungen.

- Die Permeationskurven machen deutlich, dass die Permeation aus dem wasserfreien
- 20 System den wässrigen Formulierungen überlegen ist.

Beispiel 2

- Analog Beispiel 1 werden Ketoprofen-Säure oder Ketoprofen-Natrium bis zur Sättigung in einer Mischung aus Isopropylmyristat (IPM) und Isopropylalkohol (IPA) (50:50 m/m) oder
- 25 einer Mischung aus Isopropylmyristat (IPM), Isopropylalkohol (IPA) und Wasser (45:45:10 m/m/m) dispergiert. Es resultieren Suspensionen mit der thermodynamischen Wirkstoffaktivität 1.

- Abbildung 2 zeigt die Permeation von Ketoprofen-Säure und Ketoprofen-Natrium aus den
- 30 erfindungsgemäßen Zubereitungen.

Die Permeationskurven machen deutlich, dass die erfindungsgemäße Zubereitung sowohl für hydrophile, als auch für lipophile Wirkstoffe geeignet ist.

Die höchsten Werte lassen sich mit dem Natrium Salz des Wirkstoffes in einer wasserfreien Mischung aus Isopropylmyristat und Isopropylalkohol erzielen.

Beispiel 3

- 5 2,5% (m/m) Ketoprofen-Natrium werden in einer Mischung aus Isopropylmyristat (IPM), Isopropylalkohol (IPA) und Wasser (45:45:10 m/m/m) gelöst. Es resultiert eine klare Lösung.

- 10 Je 1000µl werden auf dermatomisierte (700 +/- 50µm) Pferdehaut aufgetragen, die in geeignete Messzellen mit Donor- und Akzeptorkompartiment eingespannt ist.

Ebenso wurde verfahren mit folgenden Handelsprodukten:

Phardol® Schmerzgel mit 2,5% Ketoprofen

Togal® Mobil-Gel mit 2,5% Ketoprofen

- 15 Effekton®-Gel mit 2,5% Ketoprofen

(Da es sich um Acrylatgele handelt liegt das eingesetzte Ketoprofen hier auch als Natrium-salz vor)

- 20 Nach 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 und 24 Stunden werden Proben aus dem Akzeptormedium (Phosphatpuffer) gezogen und der Wirkstoffgehalt per HPLC untersucht.

Tabelle 1: Wirkstoffflux nach Applikation von 1000µl der Formulierung entsprechend Beispiel 3 auf dermatomisierte Pferdehaut (700 +/-50µm), n=3-4

Zusammensetzung Lösungsmittel	Flux [µg/cm²/h]
IPM – IPA – Wasser (45:45:10% m/m/m)	653
Phardol® Schmerzgel	64
Togal® Mobil-Gel	68
Effekton®-Gel	63

25

Die Daten zeigen, dass mit der erfindungsgemäßen Zubereitung deutlich höhere Werte für den Wirkstoffflux erzielt werden konnten, als mit Handelsprodukten gleichen Wirkstoffgehaltes.

Beispiel 4

Analog Beispiel 2 werden Diclofenac-Natrium oder Diclofenac-Säure bis zur Sättigung in einer Mischung aus Isopropylmyristat (IPM) und Isopropylalkohol (IPA) (50:50 m/m) dispergiert. Es resultieren Suspensionen mit der thermodynamischen Wirkstoffaktivität 1.

Abbildung 3 zeigt die Permeation aus den erfindungsgemäßen Zubereitungen.

Die Permeationskurven machen deutlich, dass die Permeation des Salzes der der Säure überlegen ist.

Beispiel 5

1% oder 4% (m/m) Diclofenac-Natrium werden in einer Mischung aus Isopropylmyristat (IPM), Isopropylalkohol (IPA) (50:50 m/m) gelöst. Es resultieren klare Lösungen.

Je 1000µl werden auf dermatomisierte (700 +/- 50µm) Pferdehaut aufgetragen, die in geeignete Messzellen mit Donor- und Akzeptorkompartiment eingespannt ist.

Ebenso wurde verfahren mit folgenden Handelsprodukten:

Voltaren® Schmerzgel mit 1% Diclofenac-Diethylamin
Voltaren® Schmerzgel mit 1% Diclofenac-Diethylamin + 3% Diclofenac- Natrium
Diclac® Schmerzgel mit 1% Diclofenac- Natrium
Surpass™ Gel mit 1% Diclofenac- Natrium
Dolaut®-Gel mit 4% Diclofenac- Natrium

Nach 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 und 24 Stunden werden Proben aus dem Akzeptormedium (Phosphatpuffer) gezogen und der Wirkstoffgehalt per HPLC untersucht.

Abbildung 4 zeigt die Permeation aus den erfindungsgemäßen Zubereitungen.

Die Permeationskurven zeigen, dass mit der erfindungsgemäßen Zubereitung deutlich höhere Werte für den Wirkstoffflux erzielt werden konnten, als mit Handelsprodukten gleichen Wirkstoffgehaltes.

Beispiel 6

Ketoprofen wird bis zur Sättigung in Mischungen aus Isopropylmyristat (IPM) und Isopropylalkohol (IPA) in verschiedenen Mengenverhältnissen dispergiert. Es resultieren Suspensionen mit der thermodynamischen Wirkstoffaktivität 1.

5

Je 1000µl werden auf dermatomisierte (700 +/- 50µm) Pferdehaut aufgetragen, die in geeignete Messzellen mit Donor- und Akzeptorkompartiment eingespannt ist.

Nach 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 und 24 Stunden werden Proben aus dem Akzeptormedium (Phosphatpuffer) gezogen und der Wirkstoffgehalt per HPLC untersucht.

10

Tabelle 2: Wirkstoffflux nach Applikation von 1000µl der Formulierung entsprechend Beispiel 6 auf dermatomisierte Pferdehaut (700 +/-50µm), n=3-4

Zusammensetzung Lösungsmittel	Flux [µg/cm²/h]
100% IPM	86,7
80% IPM + 20% IPA	167,2
60% IPM + 40% IPA	202,2
40% IPM + 60% IPA	188,3
20% IPM + 80% IPA	149,9
100% IPA	43,3

15 **Beispiel 7**

Ketoprofen wird bis zur Sättigung in Mischungen aus Miglyol 840 und Isopropylalkohol (IPA) in verschiedenen Mengenverhältnissen dispergiert. Es resultieren Suspensionen mit der thermodynamischen Wirkstoffaktivität 1.

20 Je 1000µl werden auf dermatomisierte (700 +/- 50µm) Pferdehaut aufgetragen, die in geeignete Messzellen mit Donor- und Akzeptorkompartiment eingespannt ist.

Nach 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 und 24 Stunden werden Proben aus dem Akzeptormedium (Phosphatpuffer) gezogen und der Wirkstoffgehalt per HPLC untersucht.

25

Tabelle 3: Wirkstoffflux nach Applikation von 1000µl der Formulierung entsprechend Beispiel 7 auf dermatomisierte Pferdehaut (700 +/-50µm), n=3-4

Zusammensetzung Lösungsmittel	Flux [$\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$]
100% Miglyol 840	97,0
80% Miglyol 840 + 20% IPA	172,5
60% Miglyol 840 + 40% IPA	198,0
40% Miglyol 840 + 60% IPA	190,2
20% Miglyol 840 + 80% IPA	119,8
100% IPA	80,5

Beispiel 8

- 5 Ketoprofen wird bis zur Sättigung in einer Mischung aus Miglyol 840 und Isopropylalkohol (IPA) (50:50 m/m) dispergiert. Es resultiert eine Suspension mit der thermodynamischen Wirkstoffaktivität 1.

Analog wird verfahren mit Mischungen aus:

- 10 Miglyol 840 und Ethanol (50:50 m/m)

Isopropylmyristat (IPM) und Isopropylalkohol (IPA) (50:50 m/m)

Isopropylmyristat (IPM) und Ethanol (50:50 m/m)

Je 1000µl werden auf dermatomisierte (700 +/- 50µm) Pferdehaut aufgetragen, die in geeignete Messzellen mit Donor- und Akzeptorkompartiment eingespannt ist.

15

Nach 3, 6, 9, 12, 15, 18, 21 und 24 Stunden werden Proben aus dem Akzeptormedium (Phosphatpuffer) gezogen und der Wirkstoffgehalt per HPLC untersucht.

Tabelle 4: Wirkstoffflux nach Applikation von 1000µl der Formulierungen aus Beispiel 8 auf dermatomisierte Pferdehaut (700 +/-50µm), n=3-4

Zusammensetzung Lösungsmittel	Flux [$\mu\text{g}/\text{cm}^2/\text{h}$]
Miglyol 840 – IPA (50:50% m/m)	275,4
Miglyol 840 – Ethanol (50:50% m/m)	254,9
IPM - IPA (50:50% m/m)	317,6
IPM - Ethanol (50:50% m/m)	264,3

Beispiel 9

- Analog Beispiel 8 wird Ketoprofen-Natrium bis zur Sättigung in einer Mischung aus Miglyol 840 und Isopropylmyristat (IPM) (50:50 m/m) dispergiert. Es resultiert eine
- 5 Suspension mit der thermodynamischen Wirkstoffaktivität 1.

Analog wird verfahren mit Mischungen aus:

- Miglyol 840 und Ethanol (50:50 m/m)
- Isopropylmyristat (IPM) und Isopropylalkohol (IPA) (50:50 m/m)
- 10 Isopropylmyristat (IPM) und Ethanol (50:50 m/m)

Beispiel 10

- Ketoprofen-Natrium wird bis zur Sättigung in einer Mischung aus Paraffinöl und Isopropylalkohol (50:50 m/m) dispergiert, sodass ein unlöslicher Rückstand verbleibt. Es
- 15 resultiert eine Suspension mit der thermodynamischen Wirkstoffaktivität 1.

Beispiel 11

- Analog zu Beispiel 10 wird Ketoprofen-Natrium in einer Mischung aus Sesamöl und Isopropylalkohol (50:50 m/m) dispergiert.
- 20

Beispiel 12

Analog zu Beispiel 10 wird Ketoprofen-Natrium in einer Mischung aus Isopropylmyristat und Methanol (50:50 m/m) dispergiert.

25 **Beispiel 13**

Analog zu Beispiel 10 wird Ketoprofen-Natrium in einer Mischung aus Isopropylmyristat und Butanol (50:50 m/m) dispergiert.

Beispiel 14

- 30 Analog der Beispiele 9-13 wird mit Diclofenac-Natrium verfahren.

Beispiel 15

Analog der Beispiele 6-8 wird mit Diclofenac-Säure verfahren.

Abbildungen:

- Abbildung 1: Permeationskurven der mittleren, kumulativ permeierten Wirkstoffmenge (WSt [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]) über die Zeit in Stunden (t [h]) aus Suspensionen von Ketoprofen-Na in:
- 5 Miglyol 840 – Isopropylalkohol – Wasser 45:45:10% m/m/m (offene Quadrate □)
- Miglyol 840 – Isopropylalkohol 50:50% m/m (gefüllte Quadrate ■)
- 10 Isopropylalkohol – Wasser 50:50% m/m (gefüllte Dreiecke ▲)
- und Wasser (gefüllte Kreise ●)
- durch Pferdehaut (n= 3-4)
- Abbildung 2: Permeationskurven der mittleren, kumulativ permeierten Wirkstoffmenge (WSt [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]) über die Zeit in Stunden (t [h]) aus Suspensionen von:
- 15 Ketoprofen-Säure in Isopropylmyristat – Isopropylalkohol – Wasser 45:45:10% m/m/m (durchgezogene Linie, gefüllte Dreiecke ▲)
- Ketoprofen-Natriumsalz in Isopropylmyristat – Isopropylalkohol – Wasser 45:45:10% m/m/m (durchgezogene Linie, gefüllte Quadrate ■)
- 20 Ketoprofen-Säure in Isopropylmyristat – Isopropylalkohol 50:50% m/m (unterbrochene Linie, offene Dreiecke Δ)
- Ketoprofen-Natriumsalz in Isopropylmyristat – Isopropylalkohol 50:50% m/m (unterbrochene Linie, offene Quadrate □)
- 25 durch Pferdehaut (n= 3-4)
- Abbildung 3: Permeationskurven der mittleren, kumulativ permeierten Wirkstoffmenge (WSt [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]) über die Zeit in Stunden (t [h]) aus Suspensionen von:
- 30 Diclofenac-Na in Isopropylmyristat – Isopropylalkohol 50:50% m/m (gefüllte Quadrate ■) und
- Diclofenac-Säure aus Isopropylmyristat – Isopropylalkohol 50:50% m/m (offene Quadrate □)
- durch Pferdehaut (n= 3-4)

- Abbildung 4: Permeationskurven der mittleren, kumulativ permeierten Wirkstoffmenge (WSt [$\mu\text{g}/\text{cm}^2$]) über die Zeit in Stunden (t [h]) von:
- Isopropylmyristat – Isopropylalkohol 50:50% m/m (1% Diclofenac-Na)
 5 (offene Quadrate □)
- Isopropylmyristat – Isopropylalkohol 50:50% m/m (4% Diclofenac-Na)
 (gefüllte Quadrate ■)
- Diclac® Schmerzgel, Hexal (1% Diclofenac-Na) (offene Kreise ○)
- Surpass™ Gel, IDEXX (1% Diclofenac-Na) (x)
- 10 Voltaren® Schmerzgel, Novartis (1% Diclofenac-Diethylamin)(offene Dreiecke Δ)
- Dolaut®, GiEnne Pharma (4% Diclofenac-Na) (gefüllte Kreise ●)
- Voltaren® Schmerzgel, Novartis, (1% Diclofenac-Diethylamin, angereichert mit 3% Diclofenac-Na) (gefüllte Dreiecke ▲)
- 15 durch Pferdehaut (n= 3-4)

Literaturverzeichnis:

- Brinkmann I., Müller-Goymann C.C.:** Role of isopropyl myristate, isopropyl alcohol
 20 and a combination of both in hydrocortisone permeation across human stratum corneum;
Skin Pharmacology and Applied Skin Physiology, 16, 393-404 (2003)
- Bronaugh R.L., Congdon E.R.:** Percutaneous absorption of hair dyes: Correlation with
 partition coefficients; *The Journal of Investigative Dermatology*, 83, 124-127 (1984)
- Finnin B.C., Morgan T.M.:** Transdermal penetration enhancers: applications, limitations
 25 and potential; *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 88, 10, 955-958 (1999)
- Magnusson B.M., Pugh W.J., Roberts M.S.:** Simple rules defining the potential of
 compounds for transdermal delivery or toxicity; *Pharmaceutical Research* 21, 1047-1054
 (2004)
- Naik A., Kalia Y.N., Guy R.H.:** Transdermal drug delivery: overcoming the skin's barrier
 30 function; *PSTT*, 3, 9, 318-326 (2000)
- Roberts M.S., Cross S.E., Pellett M.A.:** Skin transport; *Dermatological and Transdermal Formulations*, Marcel Dekker, New York, 89-196 (2002), ISBN 0-8247-9889-9

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zubereitungen, die in einer Mischung, bestehend aus
 - a) 40 % - 60% (m/m) einer lipophilen Komponente,
 - b) 40 % - 60% (m/m) eines Alkohols mit der Kettenlänge C1-C6 und
 - c) 0 % - 10% (m/m) Wasser,Wirkstoffsalze und Hilfsstoffe enthalten.
2. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 1, in der die lipophile Komponente ein Fettsäureester oder ein Neutralöl ist.
3. Pharmazeutische Zubereitung gemäß einem der Ansprüche 1 und 2, in der die Wirkstoffsalze aus der Gruppe der schmerzhemmenden Substanzen stammen.
4. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 3, in der die schmerzhemmenden Substanzen aus der Gruppe der nicht-opioiden Analgetika stammen.
5. Pharmazeutische Zubereitung gemäß Anspruch 4, in der die schmerzhemmende Substanz Diclofenac-Na und/oder Ketoprofen-Na ist.
6. Pharmazeutische Zubereitung gemäß den Ansprüchen 1 - 5, in der der Alkohol Isopropanol ist.
7. Pharmazeutische Zubereitung gemäß den Ansprüchen 1 - 6, in der der Fettsäureester Isopropylmyristat ist.
8. Pharmazeutische Zubereitung gemäß den Ansprüchen 1 - 6, in der das Neutralöl Miglyol 840 ist.
9. Pharmazeutische Zubereitung gemäß den Ansprüchen 1 - 8, die wasserfrei ist.
10. Verwendung pharmazeutischer Zubereitungen gemäß den Ansprüchen 1 - 9 zur Herstellung von äußerlich anzuwendenden Medikamenten.

- 1/2 -

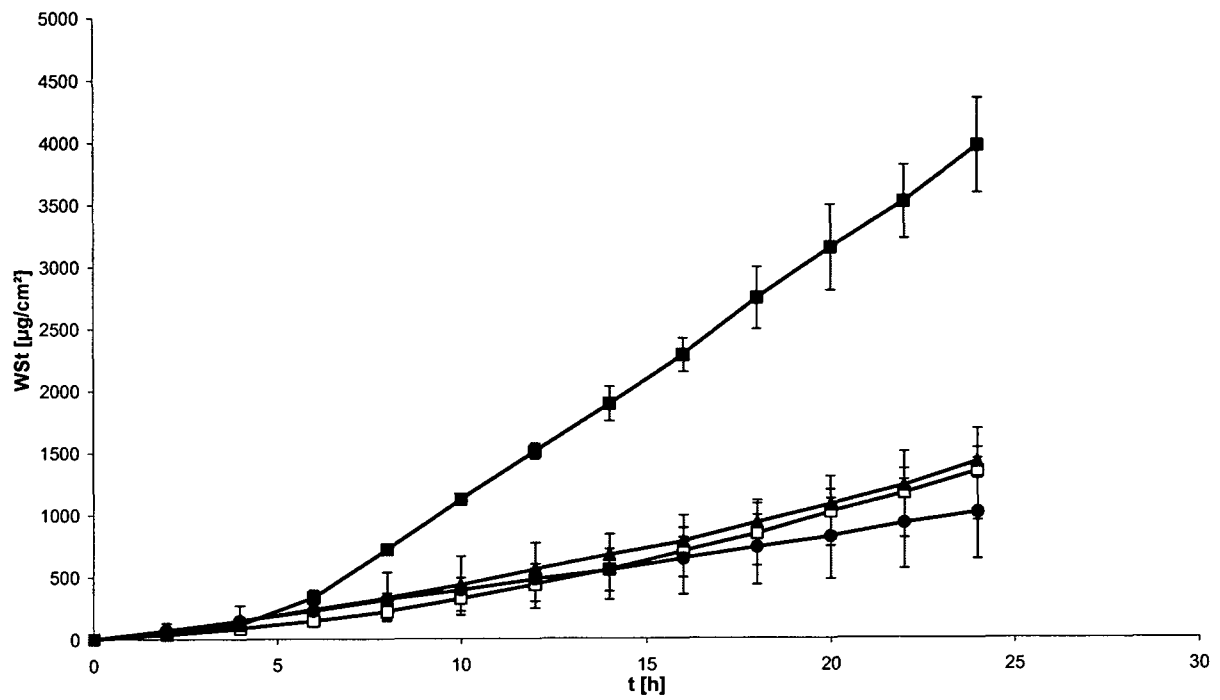
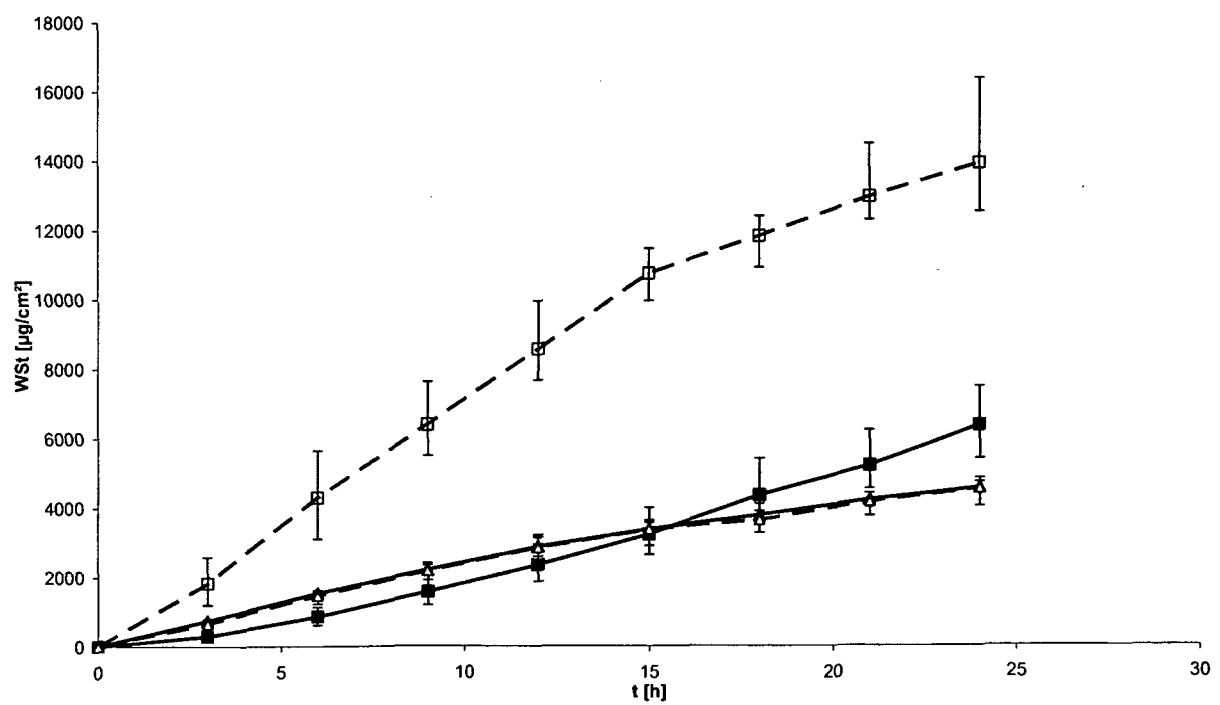
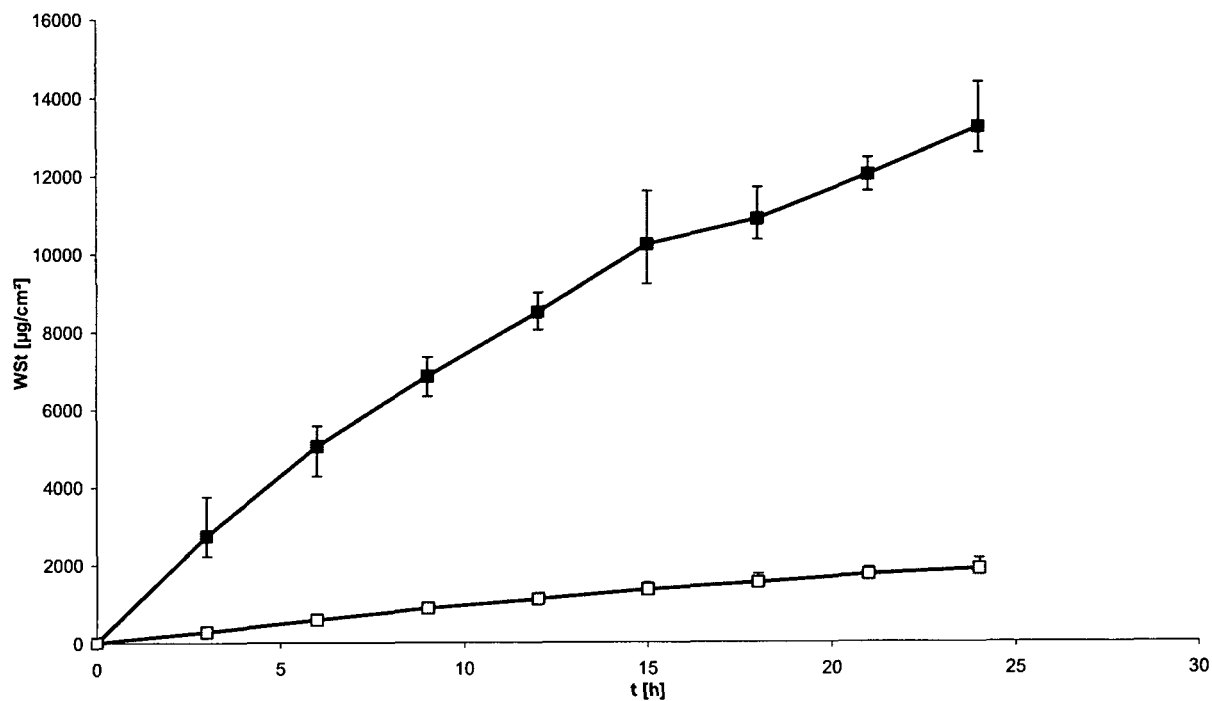
Abbildung 1**Abbildung 2**

Abbildung 3**Abbildung 4**